

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 54-103844

(43)Date of publication of application : 15.08.1979

(51)Int.Cl.

C07C177/00

(21)Application number : 53-007400

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 27.01.1978

(72)Inventor : IWANAGA AKIMITSU

(54) METHOD OF STABILIZING FORMULATION OF PROSTAGLANDIN AND ITS ANALOGS

(57)Abstract:

PURPOSE: Prostaglandin analogs with various kinds of physiological activities as preventing blood platelet coagulation or blood pressure depression are freeze-dried whereby they are stabilized since the instability caused by temperature change and the action of enzymes decomposing prostaglandin are improved.

CONSTITUTION: Prostaglandin, a derivative of prostanoic acid of formula I, or prostaglandin analogs as prostaglandin E, F, and A, each of which has a group of formula II, III, and IV in the part of five-membered ring respectively are dissolved in an aqueous cyclodextrin and citric acid solution. Then the solution is incorporated with 10 - 200 mg, per 1 ampul, of a disaccharide as maltose or lactose or trisaccharide as raffinose or a polysaccharide with a molecular weight of less than 5000 as inulin and freeze-dried, thus stabilizing prostaglandin or its analogs.

⑭日本国特許庁(JP)

⑮特許出願公開

⑯公開特許公報(A)

昭54-103844

⑰Int. Cl.²
C 07 C 177/00⑱識別記号 ⑲日本分類
1 0 1 16 C 86⑳庁内整理番号 ㉑公開 昭和54年(1979)8月15日
7457-4H発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

㉒プロスタグランジン及びプロスタグランジン
類似化合物製剤の安定化法

㉓発明者 岩永昭光

堺市竹城台 2 丁目 1 番 12-108

㉔出願人 小野薬品工業株式会社

大阪市東区道修町 2 丁目 14 番地

㉕代理人 弁理士 佐々木清隆 外 2 名

㉖特願 昭53-7400

㉗出願 昭53(1978)1月27日

明 細 書

1. [発明の名称]

プロスタグランジン及びプロスタグランジン類
似化合物製剤の安定化法

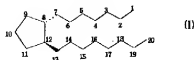
2. [特許請求の範囲]

プロスタグランジン又はプロスタグランジン類
似化合物のシクロオキストリン、クエン酸水溶液
に暴効を呈さない量の少糖類又は分子量 5,000
以下の多糖類を添加して凍結乾燥することを特徴
とするプロスタグランジン又はプロスタグランジン
類似化合物の安定化法。

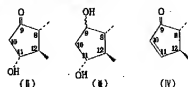
3. [発明の詳細な説明]

本発明はプロスタグランジン又はプロスタグラ
ンジン類似化合物の安定化法に関する。

プロスタグランジン(以下 PG と略記)は次の
式(I)で示されるプロスタグランドの誘導体である。

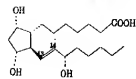


種々のタイプのプロスタグランジンが知られてお
り、そのタイプは、なかなしく、五員環の構造と
置換基に依存している。例えばプロスタグランジ
ン E (PGE), F (PGF) および A (PGA) の五員
環は次のような構造をもっている。

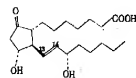


そのような化合物は、五員環の 8 と 12 位に付
いている側鎖の二重結合の位置によって分類さ
れる。

PG-1 化合物は C₁₃~C₁₄ の間にトランスの二
重結合をもち、PG-2 化合物は C₅~C₆ の間にシ
スの二重結合を C₁₃~C₁₄ の間にトランスの二重結
合をもつ。例えばプロスタグランジン F_{1α} (PGF_{1α})
とプロスタグランジン E₁ (PGE₁) は次の構造式 (V) と
(VI) で表わされる。



(V)



(VI)

PG-2群の化合物としてのPGF_{2H}とPGF_{2E}の構造は式(V)と(VI)の5位と6位の炭素原子の間にシスの二重結合が入つたものに相当する。PG-1群の13位と14位の炭素原子間の二重結合がエチレン基(-CH₂CH₂-)で置き換えられた化合物はジドロプロスタグランジン、すなわち、ジドロプロスタグランジン-F_{1a}(ジドロ-PGF_{1a})と、ジドロプロスタグランジン-E₁(ジドロ-PGF_{1E})として知られている。

プロスタグランジンは一般に薬理的な性質をもつことが知られている。例えば、それらは平滑筋

遊離剤としても用いられる。PG₂とPGAは血管拡張と利尿作用をもつ。PG₂は、血流量を増加させるので脳血管系の病気に有効である。そして脳血管の拡張作用のため喘息の治療にも有効である。以上のような性質をもつことからプロスタグランジンは医療への適用が期待されているがその際障害として次の3つの欠点があげられる。

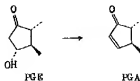
- i) プロスタグランジンは上記多くの作用を有するため、1つの作用を治療に用いる場合、他の作用は副作用となる。
- ii) 生体内でプロスタグランジン分解酵素の作用を受けて活性を失いやすくその作用は一過性である。
- iii) プロスタグランジンは温度に対して不安定で製剤化し難い。

そのため、われわれは活性の単一化、持続化を目的として種々のプロスタグランジン類似体合成し、i)およびii)の点でプロスタグランジンよりはるかにすぐれた化合物の合成に成功した。しかしこれらの化合物の多くは製剤化する場合、プロ

ステロイド54-103244(2)を刺激し、血圧を下げる作用と抗脂肪分解作用をもち、また血小板の凝集を阻害する。そしてそれ故に、高血圧症、血栓症、喘息、胃と腸の潰瘍の治療や妊娠哺乳類の胎・胎動と中絶および動脈硬化の予防に有効である。それらは脂溶性物質で、生体内にプロスタグランジンを分解する動物の各器官からごく少量排泄される。

例えば、PG₂とPGAは胃酸分泌を抑制する効果をもっており、胃潰瘍の治療に用いられる。またそれらは、エビネフリンに誘発された脂肪酸の遊離を抑制し、その結果、血液中の遊離脂肪酸の濃度を低下させるので動脈硬化と高脂血症の予防に有効である。PG_{2E}は血小板凝集を抑制するので血栓を除去し、血栓症を予防する。PG₂とPGFは平滑筋を刺激し、腸の蠕動を増加させる。これらの作用は術後の腸閉塞症の治療に有効であり、下剤として使用できる。さらにPG₂とPGFは分娩促進剤、産後初期又は中期の中絶剤としても用いられる。分娩後の胎盤排出にも用いられ、産後出血の性周期を調節する作用があるので経口

スタグランジンと同様に無効である。特に不安定なのはPG₂類似化合物であり、その原因は、下に示すように5員環の水酸基が9位のカルボニル基の影響をうけて、容易に脱炭して、二重結合を作りプロスタグランジンAとなるためである。



その他の類似化合物においても構造中に二重結合、水酸基などを含んでいるため、一般医薬品に比し不安定である。

PG又はPG類似化合物の安定化については、PG又はPG類似化合物のシクロオキソトリン包接化合物の水溶液にクエン酸又はビタミンCを添加して安定な凍結乾燥注射剤を得る特許出願(特開50-88054号)がある。しかしこれらのクエン酸又はビタミンCを添加したPG-シクロオ

ストリン包膜化合物の凍結乾燥注射剤も低温では長期間安定であるものの、室温では不安定である。そこで本発明者は更に安定なPG又はPG類似化合物の凍結乾燥注射剤を得るために種々研究を重ねた結果、これらの凍結乾燥を行なうにあたり凍結を与えない量の少糖類又は分子量5,000以下の多糖類を添加する事により、室温で長期に保存しても分解され難い安定な凍結乾燥剤が得られる事、とりわけ前記した特に不安定なPGB群の化合物のPGA群の化合物への分解を顕著に抑制する事を見だして本発明を完成した。

本発明に使用する少糖類の例としては、マルトース、ラクトース、スクロース等の二糖類、ラフィノース等の三糖類、分子量5,000以下の多糖類の例としてはイヌリン等があげられる。又、その1アンブル当りの好ましい添加量は10mg〜200mgである。

本発明に使用するPG又はPG類似化合物としては、例えばPG₁、PG₂、16回-メチル-13,14-ジヒドロ-PGR₂、16回-メチル-13,14-ジヒドロ-

PG₂メチルエステル、16-メチレン-PGE₂メチルエステル、17(E)-エチル-トランス-¹⁸-PGE₁、17(H)-メチル-トランス-¹⁸-PGE₁、16,16-ジメチル-トランス-¹⁸-PGE₁メチルエステル、16-3-クロロエノキシ-ω-テトラノール-トランス-¹⁸-PGF_{2α}メチルエステル、17(E)-エチル-ω-ビスホモ-トランス-¹⁸-PGE₁メチルエステル、17(H)-メチル-ω-ホモ-トランス-¹⁸-PGE₁、16,19-エタノ-ω-ホモ-PGR₁、16,19-エタノ-ω-ビスホモ-PGE₁、16,18-エタノ-ω-ホモ-トランス-¹⁸-PGR₁、16,18-エタノ-ω-ホモ-PGE₂メチルエステル等がある。

本発明の安定化効果の実験に用いた試料は次のようにして調製した。

PG又はPG類似化合物50mgとα-シクロデキストリン(以下αCDと略記)1.6gを蒸留水10mlに溶解させた後、タエン液10mgと糖類50gを加え、蒸留水を加えて希薄させて以て全量を1ℓとする。以下常法に従い無菌ろ過した後、1mgずつアンブルに充填し、凍結乾燥後密閉する。こ

の試料を37℃で30日間保存して残存するPG又はPG類似化合物を薄層クロマトグラフ法により定量した。同時に対照試験として対応するそれぞれの化合物について上記と同様の方法で、糖類を添加せずに調製した凍結乾燥試料および対応するそれぞれの化合物をそのまま同一条件で保存し、同様に定量した。

残存するPG又はPG類似化合物の定量は次の様にして行なつた。

凍結乾燥品1アンブルに水1mlを加えて溶解し酢酸エタールで3回抽出し、乾燥した後濃縮を繰り返す。次いで酢酸エタール0.1mlに再溶解し、その20μlをナトリウムリンモリブデン液を含ませた薄層板(キヤセルゲル60F₂₅₄(メルク社製)とナトリウムリンモリブデン液より調製)にスポットし酢酸エタール:ヘキサン:水:メタノール:酢酸=4:2:2:1:1の展開溶媒で展開後110℃に15分間加熱して発色させ、デンシトメーター(島津社製CS-910)を用いてPG及びPG類似化合物の残存量を定量した。その結果を表Iに示す

表-I 37℃30日間保存した時のPG類の残存率(%)

PG	PG ₁	PG ₂	A	B	C
安定化剤(PG:50mg/アンブル) ラクトース50mg	100	100	100	100	100
α-CD 1.6mg+タエン液10μg+ ラクトース50mg	100	100	100	100	100
α-CD 1.6mg+タエン液10μg+ マルトース50mg	95	90	90		
α-CD 1.6mg+タエン液10μg+ スクロース50mg	100	100		95	
α-CD 1.6mg+タエン液10μg+ ラフィノース50mg	95	90			90
α-CD 1.6mg+タエン液10μg+ イヌリン50mg	85	80	80	85	80
対照 α-CD 1.6mg+タエン液10μg	15	10	60	60	30
対照 なし					

A: 16,16-ジメチル-トランス-¹⁸-PGE₁メチルエステルB: 16-(3-クロロエノキシ)-ω-テトラノール-トランス-¹⁸-PGR₂メチルエステルC: 16,18-エタノ-ω-ホモ-PGE₂メチルエステル

表の結果から、PG又はPG類似化合物にシクロデキストリンとタエン液を加えた水希薄液に輸送を前



加して凍結乾燥をすると、安定性が顕著に向上する事が明らかである。

次に本発明を実施例により説明するが本発明はこれにより限定されるものではない。

実施例 1

PGK₁ 50mgとα-シクロデキストリン1.6g及び蒸留水10mlの溶液に、タエン酸10mg、ラクトース50gと蒸留水800mlを加えて溶解し、蒸留水で全量を1ℓとする。以下常法に従い無菌ろ過した後1mlずつアンプルに充填し凍結乾燥して密封した。

実施例 2

PGK₂ 50mgとα-シクロデキストリン1.6g及び蒸留水10mlの溶液に、タエン酸10mg、マルトース50gと蒸留水800mlを加えて溶解し、蒸留水で全量を1ℓとする。以下実施例1と同様に操作した。

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人 弁護士 (8107) 佐々木博隆

(ほか2名)

